

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/70203 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT01/00076

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2001 (20.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 481/2000 22. März 2000 (22.03.2000) AT

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: NOWICKY, Wassyl [AT/AT]; Margareten-
strasse 7, A-1040 Wien (AT).

(74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010
Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AGENT FOR TREATING HEPATITIS C

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR BEHANDLUNG VON HEPATITIS C

(57) Abstract: Disclosed is the use of the conversion product of the alkaloides of Chelidonium majus L. with thiophosphoric acid triaziridide for producing a medicament for treating hepatitis C.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird die Verwendung des Umsetzungsproduktes der Alkaloide von Chelidonium majus L.



WO 01/70203 A2

Mittel zur Behandlung von Hepatitis C

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Phosphor-derivaten von Alkaloiden zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hepatitis C.

Unter der Bezeichnung Hepatitis C wird eine Krankheit verstanden, die erst seit relativ kurzer Zeit erforscht ist. Man war sich lange Zeit lediglich bewusst, dass hier zwar eine Krankheit vorliegt, die ähnliche Krankheitsbilder hervorruft wie die bisher bekannten Krankheiten Hepatitis A und Hepatitis B, dass jedoch in der Erscheinungsform gewisse wesentliche Unterschiede bestehen. Lange Zeit wurde die Erkrankung daher unter der Bezeichnung "Hepatitis non-A non-B" charakterisiert.

Hepatitis C ist eine Krankheit, die insbesondere in unterentwickelten Ländern weit verbreitet ist; es wird angenommen, dass weltweit etwa 170 Mio. Menschen (d.i. etwa die 4-fache Menge der HIV-Infektionen) mit Hepatitis C infiziert sind.

Inzwischen konnte erforscht werden, dass das Hepatitis C-Virus zur Familie der Flaviviridae gehört, und es werden weltweit große Anstrengungen unternommen, Mittel zur Prophylaxe bzw. zur Bekämpfung dieser Krankheit zu entwickeln.

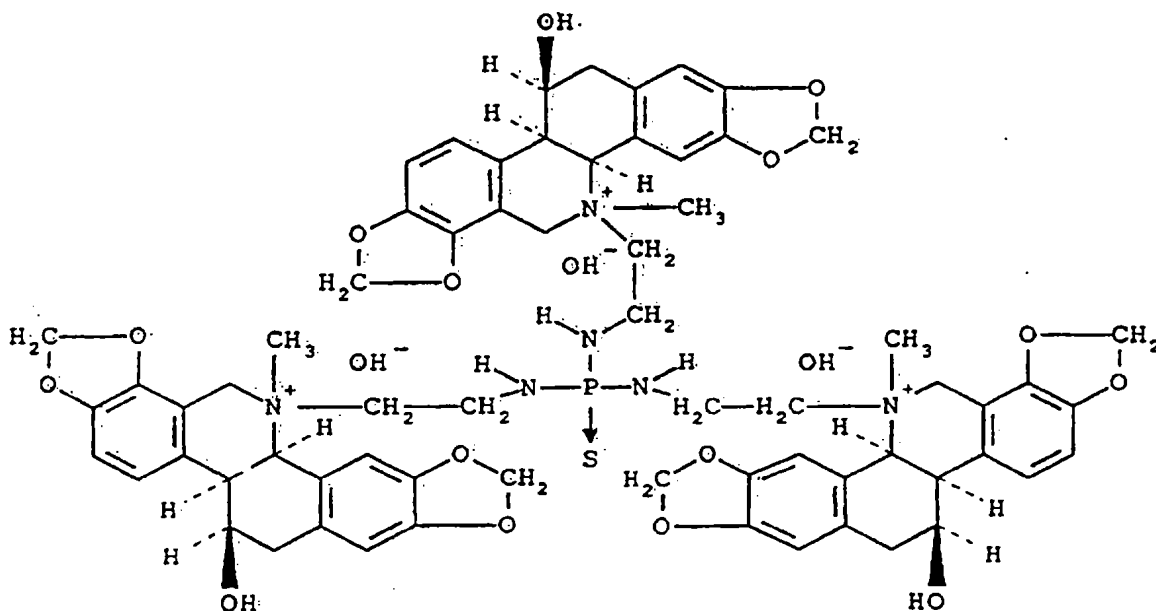
Die AT 377 988 B und die AT 354 644 B beschreiben Verfahren zur Herstellung von neuen Phosphorderivaten von Alkaloiden bzw. von neuen Salzen von Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure. Derartige Verbindungen besitzen eine pharmakologische Wirksamkeit und können als Cytostatika Verwendung finden.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass von den in den genannten Patentschriften beschriebenen Substanzen insbesondere das Umsetzungsprodukt der Alkaloide von Chelidonium majus L. mit Thiophosphorsäuretriaziridid zur Bekämpfung von Hepatitis C eingesetzt werden kann, und dass mit einem derartigen Mittel ausgezeichnete Ergebnisse erzielt werden können.

- 2 -

des Umsetzungsproduktes der Alkaloide von *Chelidonium majus* L. mit Thiophosphorsäuretriaziridid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Hepatitis C.

Das oben genannte Umsetzungsprodukt soll im Folgenden kurz als "Ukrain" bezeichnet werden; der weitaus überwiegende Hauptbestandteil von Ukrain weist die folgende Formel auf:



Es wurden Untersuchungen durchgeführt, bei denen einerseits Ukrain in Mischung mit Interferon-alpha und andererseits Ukrain allein eingesetzt wurden. Im Folgenden sollen beide Versuchsreihen beschrieben werden:

1. Einsatz von Interferon-alpha und Ukrain

Verfahren

Die Wirkung von rekombinantem, humanem Interferon-alpha_{2b} (IFN) und Ukrain (halbsynthetische Verbindung von *Chelidonium majus* L. Alkaloiden und Thiophosphorsäuretriazirididen, NSC-631570, "Nowicky Pharma", Österreich) wurde in vitro auf das Thiol-Disulfid-Verhältnis (SH/SS) des Blutes (Patent der Russischen Föderation 2150700) durch amperometrisches Titrationsverfahren getestet. 40 CHC-Patienten wurden untersucht. IFN wurde in Dosen von 20, 50, 100, 200, 400, 600, 1000 IE/ml Blut getestet, Ukrain in Dosen von 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0 und 2,0 µg/ml Blut. Zehn der 40 CHC-Patienten wurden ausgewählt für den klinischen

- 3 -

Pilot-Versuch mit individuellen optimalen IFN-Dosen (0,5 bis 2,0 ME (Maßeinheit) pro Injektion, 6 Patienten, einschließlich 3 Fälle HCV Phenotyp 1a) drei Mal die Woche und Ukrain-Dosen (0,25 bis 2,5 mg pro Injektion, 4 Patienten, einschließlich 2 HCV 1b-Fällen) jeden zweiten Tag.

Es wurde gezeigt, dass die Reaktionen auf beide Zusammensetzungen unterschiedlich waren: 52,5% aller Patienten waren auf IFN empfindlich und 73,1% auf Ukrain, wobei die Erhöhung des SH/SS-Verhältnisses unter dem Einfluss der Zusammensetzungen als eine positive Wirkung und die Verringerung als eine negative Wirkung eingeschätzt wurde. Einige Patienten haben bereits auf die erste Dosis der Präparationen eine positive Wirkung gezeigt, andere erst auf zwei oder mehr Dosen. Häufiger wurde die optimale biologische Antwort auf IFN in Dosen von 400, 200 und 100 IE/ml Blut, auf Ukrain in Dosen von 0,5, 0,1 und 0,2 µg/ml Blut registriert. Standardisierte therapeutische IFN-Dosen von 600 bis 1000 IE/ml, die in vivo Injektionen von 3,0 bis 5,0 ME Dosen entsprechen, zeigten eine positive Wirkung auf das SH/SS-System lediglich in 0 bis 18,2% der Fälle und eine negative Wirkung in 63,6 bis 81,8% der Fälle, was einer der Gründe für die geringe Wirksamkeit von IFN in CHC und die Häufigkeit von Nebenwirkungen in der IFN-Therapie ist. Fast die Hälfte aller CHC-Patienten waren gegenüber IFN resistent (47,5%), einschließlich der vier Fälle mit nachgewiesenem HCV-Phenotyp 1b. Nach der individuellen Therapie mit IFN oder Ukrain waren 9 von 10 Patienten HCV-RNA negativ in PCR: 3 nach einem Monat, 3 nach dreimonatiger Therapie mit individueller IFN-Dosis, 3 nach dreiwöchiger individueller Therapie mit Ukrain. Es wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen festgestellt, die Behandlung aller Patienten wird weitergeführt.

Auf der Basis von diesen erhaltenen Daten konnte ein Verfahren zur Selektion von Patienten bereits vor der Therapie, die von der Therapie mit IFN oder Ukrain in bestimmten optimalen Dosen profitieren können, und Patienten, die nicht darauf ansprechen und die mit anderen Medikamenten behandelt werden müssen, zur Verfügung gestellt werden. Die individuelle Therapie wird die Effizienz der CHC-Behandlung erhöhen, die Anzahl von Nebenwirkungen verringern und die Therapiekosten günstiger gestalten (z.B. für die IFN-The-

2. Einsatz von Ukrain alleine Verfahren

Die Wirkung von Ukrain (halbsynthetische Verbindung von *Chelidonium majus* L. Alkaloiden und Thiophosphorsäure-triazirididen, NSC-631570, "Nowicky Pharma", Österreich) auf das Thiol-Disulfid-Verhältnis (SH/SS) von Blut (Patent der Russischen Föderation 2150700) wurde in vitro durch ein amperometrisches Titrationsverfahren getestet. 26 CHC Patienten wurden untersucht. Ukrain wurde in Dosen von 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0 und 2,0 µg/ml Blut getestet. Für den klinischen Pilot-Versuch mit individuellen optimalen Ukrain-Dosen (0,25 bis 2,5 mg pro Injektion) wurden jeden zweiten Tag 4 CHC-Patienten (2 unbehandelte Patienten und 2 Patienten mit nachgewiesenem HCV-Phenotyp 1b, die ursprünglich mit Interferon-alpha erfolglos behandelt wurden) ausgewählt.

Es wurde nachgewiesen, dass die Reaktion auf Ukrain unterschiedlich war: 73,1% aller Patienten waren auf diese Zusammensetzung empfindlich, während in der selben Gruppe von CHC-Patienten die Empfindlichkeit auf Interferon-alpha_{2b} (IFN) wesentlich geringer war, nämlich 46,2%. In der Gruppe der CHC-Patienten, die IFN resistent waren, war die Empfindlichkeit auf Ukrain fast gleich (71,4%), weiters waren alle 4 CHC-Patienten mit HCV-Phenotyp 1b in vitro auf Ukrain empfindlich. Häufig wurde die optimale biologische Antwort auf Ukrain-Dosen von 0,5, 0,1 und 0,2 µg/ml Blut registriert. Im klinischen Versuch konnten wir bereits nach 10 Ukrain-Injektionen eine positive klinische, biochemische (Verringerung der ALT (Alanintransaminase) in allen 4 Fällen) und virologische Antwort (PCR HCV-RNA war in 3 Fällen negativ, einschließlich ein Fall mit HCV 1b) feststellen. In zwei Fällen ging eine Erhöhung der ALT nach Beginn der Ukrain-Therapie der Verringerung der ALT voraus (einschließlich einem anderen Fall mit HCV 1b, wobei ALT mehr als 3-fach verringert war). Das serologische SH/SS-Verhältnis nach der Ukrain-Therapie erhöhte sich in drei Fällen mit biochemischer und virologischer Antwort und verringerte sich in dem Fall ohne virologischer Antwort. Keine Nebeneffekte wurden festgestellt. Die Behandlung dieser vier Patienten wird weitergeführt.

Eine hohe Ansprechrate von CHC-Patienten auf Ukrain in vitro wur-

- 5 -

de festgestellt (1,58-fach höher als IFN) und es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Ukrain und IFN. Selbst Patienten mit HCV-Phenotyp 1b sind auf Ukrain empfindlich sowohl in vitro als auch in vivo. Eine individuelle Therapie von CHC mittels Ukrain scheint sowohl für noch unbehandelte Patienten als auch für Patienten, die resistent sind oder nach IFN alleine oder in Kombination mit Ribavirin einen Rückfall erleiden, wirksam zu sein. Auf der Basis dieser Ergebnisse können spezielle klinische Versuche mit Ukrain zur Behandlung von CHC-Patienten begonnen werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel bestehen vorzugsweise aus einer wässrigen Lösung der verwendeten Alkaloidphosphorderivate bzw. deren Salze, gegebenenfalls zusammen mit weiteren, an sich bekannten Hilfsstoffen. Die Verabreichung des erfindungsgemäßen Arzneimittels erfolgt dabei bevorzugt durch Injektion, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär oder intravenös, wobei die Dosierung fallabhängig ist und mit der Schwere der zu behandelnden Erkrankung sowie dem Zustand des Patienten zusammenhängt.

Es liegt jedenfalls im Fachwissen des behandelnden Arztes, eine geeignete Dosierung von Fall zu Fall zu bestimmen.

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verwendung des Umsetzungsproduktes der Alkaloide von Chelidonium majus L. mit Thiophosphorsäuretriaziridid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Hepatitis C.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Umsetzungsprodukt zusammen mit anderen Wirksubstanzen, insbesondere Interferon-alpha, eingesetzt wird.